

1施設1症例で登録後翌日の同意取得が発見された。カルテでは説明同意取得されたことが読み取れたが、見込みで登録されていると、同意取得しないプロトコール治療となる懸念がある。

また、上記が発見された1施設で診断開始日が1月4日、同意取得、登録も同日で治療開始日が1月19日の施設があった。年末であり、治療開始前にステロイドが使用されており、そのため、腫瘍崩壊を来しDICとなって治療が開始できなかったことがカルテで読み取れた。前治療のステロイドも、許容されることではなく、不適格症例である。該当施設には改善報告書提出を課し、1年後の再監査を行うこととした。

3. CRFの記載

患者の同意自体はすべての施設すべての症例で確認された。治療量、間隔はプロトコールが遵守されており、また、各症例のCRFへの記載項目および数字は、ほぼ一致しており、完全には一致しなかったものは施設での誤記というよりは、プロトコールおよび、CRF作成不備によるものと考えられるものが大部分であった。

今までの計41施設の結果で、1. 数字の誤記載(白血球数と好中球数との誤り、速報値と、最終値との違い)。2. いくつかの定義が明らかでない数字を記載するようになっている(診断確定日、白血球回復日)。3. カテゴリー化された数字を記載する場合の基準が明確でない(リゾチーム値の低値、高値) 4. 治療適格性が監査される項目と一致していない(pO₂の適格性がCRFに反映されておらず、監査で確認できない)。5. CRFの形式不備(移植後の再発と再発期の移植とが区別できないこと、および自由記載欄がなく、臨床的には妥当な判断が不明)。6. 定義が明らかでない数字の記載として単位の記載のないFDP値。7. 登録システムの改善が必要な点(一方の報告書で誤入力を取り消されていない点)。8. 薬剤の使

用量を報告するところでm²とBと混合しやすいことが判明していたが、今回の8施設の中にも、正確に記すべき項目が散見された施設があった。記載上間違いやすい点は、各施設に喚起を促し、プロトコールで改善可能な項目は修正し、構造上、不可能な場合には、新たなプロトコール作成時に修正することとした。

多数登録施設で大学以外の施設が多数含まれていたが、関係するかどうかはわからないが記載漏れが多数の施設で確認された(6施設)。有害事象をなしと報告した例があった。

ALL202での監査対象症例であったが、この維持療法部分での記載がされていないものが目立つ結果となった。外来主治医に任される部分が多い点、電子カルテ化が進行し、webのCRFに記載しようとする、外来ブースにはインターネット環境がなくて手間がかかる、などの理由が考えられる。

【プロトコール委員会などへの対応】

上記を踏まえて外来でのネット接続環境を整備してもらうことを喚起することが必要である。

子施設の監査を行ったが、移植を行うために親施設に転院した場合で、その旨の報告体制がないことが昨年同様、確認された。移動後の生死確認を記載するルールをグループの基準として決めておく必要がある。施設を患者および病院の都合で移動することは十分あり得ることであるが、JALSG内部の移動の場合に、CRF記載を登録施設で行うのか、移動先で行うのか不明瞭であったのでこの取り決めも必要であることが判明していたが、今年度も昨年度に引き続き経過観察のために他施設へ移動している症例があり、入力データのカルテ記載がない例があり、周知徹底させることが必要である。

ALL202のプロトコールではAML201等とは異なり、無作為となる部分は、治療開始後の強化維持療法であるので、登録がされてなくても治療割り振りが可能である。以前のAML97の

監査で確認されたことと同様の登録遅れが生じており、1. 診断、2. 同意取得、3. 登録、4. 治療開始の順番を徹底させることが必要である。

【新規参加施設への対応、施設調査】

今年度は9施設の JALSG 参加希望があり、承認された。いずれも活発な施設であり、今後の登録数増加が期待されるが、その質を見守ることが必要である。

D. 考察

監査を行うことにより、CRF 記載の実態を調べることができ、よりよい CRF 作成することに反映させることが可能であった。年間の経費、時間的負担の概略が理解できた。慣れと人員の拡充により、時間、費用を大幅に低減させることが可能であった。

プライマリーエンドポイントにも関連してくる生死確認に関して、ルールを作成して施設内外での移動に際して記載を徹底する必要がある。

現状ではこの監査は教育的な観点からの監査であり、懲罰的なものではない。しかし、今回は記載不備例が多数認められ、登録が遅れている施設が散見された。そのため、改善報告書を義務付け、再監査を予定した。今後も不適格な施設の参加を防ぐ機能が必要である。

E. 結論

臨床試験の質の保証を行うために JALSG 参加施設に対する施設監査を実施した。現在までのところ、各施設でプロトコールが遵守されており、記載上もおおむね許容範囲の誤記にとどまっている。来年度も引き続き各地域での監査を既存監査施設を中心に全施設に広げる予定である。今年度の新規参加施設の増加を踏まえて、さらに適切な監査が必要と考える。

F. 健康危険情報

あてはまらない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada K, Kobayashi Y, et al. Follicular lymphoma with marked monocytoid or plasmacytoid differentiation and tiny or indistinct follicles: a case study of 4 patients. *Leuk Lymphoma*, in press.
2. Tobinai K, Kobayashi Y, et al. A phase I trial of LY2469298, an Fc-engineered anti-CD20 monoclonal antibody, in Japanese patients with previously treated follicular lymphoma. *Cancer Sci*. 102:432-8, 2011.
3. Maruyama D, Kobayashi Y, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. *Int J Hematol*. 92:732-43, 2010.
4. Kobayashi Y. Molecular target therapy in hematological malignancy: front-runners and prototypes of small molecule and antibody therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 41:157-64. 2011
5. Hashimoto K, Kobayashi Y, et al. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in relation to CD4+ lymphocyte count in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 51(10):1816-21, 2010.
6. Yokoyama H, Kobayashi Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for

therapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. *Int J Hematol.* 92(2):334-41, 2010

7. Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci.* 101(8):1840-45, 2010.
 8. Mori M, Kobayashi Y, et al. The indolent course and high incidence of t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. *Ann Oncol.* 21(7):1500-5, 2010.
2. 学会発表
1. Ogura M, Kobayashi Y, et al. Phase I study of a new humanized anti-CD20 monoclonal antibody (LY2469298) in Japanese patients (pts) with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) pretreated with rituximab-containing regimen. The 52st ASH annual meeting. Dec 2010, Orlando USA.
 2. Kobayashi Y, et al. A clinical pharmacology and exploratory study of azacitidine

administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with myelodysplastic syndrome. The 52st ASH annual meeting. Dec 2010, Orlando USA.

3. Ohyashiki K, Kobayashi Y, et al. 36-months follow-up of a Phase I/II Study of nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant CML-CP. 第72回日本血液学会学術集会 2010年9月24-26日 横浜
4. Hatake K, Kobayashi Y, et al. Phase I study of RO5072759(GA101) with relapsed or refractory B-NHL pretreated with rituximab. 第72回日本血液学会学術集会 2010年9月24-26日 横浜
5. Matsubara A, Kobayashi Y, et al. Genome-wide analysis using high-density SNP microarrays in various types of hematologic malignancies. 第72回日本血液学会学術集会 2010年9月24-26日 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
あてはまらない。

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

進行性骨髄異形成症候群の標準的治療法の確立に関する研究

研究分担者 松村 到 近畿大学医学部血液内科 教授

研究要旨

難治性急性白血病の一群である高リスク骨髄異形成症候群(MDS)およびMDS から移行した AML(MDS-AML)の標準的治療法の確立を目指し、新規プロトコルの立案を行った。WHO 分類による、高リスク MDS ならびに MDS から移行した急性白血病の予後に関して、化学療法、造血幹細胞移植およびその他の臨床的な要因を検討することを目的とした、大規模臨床コホート研究(MDS206)と、IDR+Ara-C 療法に G-CSF priming を用いた第 II 相試験(MDS206G)を計画した。

【MDS206—コホート研究—】

A. 研究目的

多施設共同による高リスク骨髄異形成症候群（以下 MDS）及び MDS/AML（MDS から移行した AML）患者に関する化学療法・造血幹細胞移植・その他の臨床的な要因を検討することを目的としたコホート研究を行う。対象患者を同胞あるいは非血縁 HLA 一致造血幹細胞移植ドナーの有無によって natural randomization を行い、臍帯血移植を除く同種造血幹細胞移植が予後に与える影響について比較検討を行う。また寛解導入療法実施状況、寛解状態、移植や移植前処置の種類等が予後に影響を与える要因であるかどうか調査する。

B. 研究方法

（対象症例）

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML (MDS から移行した AML) 未治療で、インフォームド・コンセントが得られている症例を対象とする。

（症例の登録）

患者の同意を得た後、JALSG 事務局への

コンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。本研究登録の為には、各施設の倫理委員会等の承認を得ておく必要がある。

（治療方法）

1. 寛解導入療法
2. 地固め療法
3. 維持強化療法
4. 支持療法

以上の治療方法は全て各施設の方針に則る。但し、65 歳未満で同意がとれた患者に関しては、MDS206G (第 II 相試験) に参加する。

（検査・観察項目）

1. 登録時の検査項目

末梢血検査（白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数）

- ・生化学検査
- ・凝固検査
- ・血清学的検査（CRP、各種感染症）
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査(WHO 分類の

central review)

- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 同種造血幹細胞移植ドナー候補検査

本研究開始後、移植意志がある患者においては、できるだけ速やかに、同胞あるいは非血縁ドナー候補の検索を行い、その結果を症例報告書に記録する。

3. 寛解導入療法実施後

- ・寛解導入療法実施内容（実施の有無）
- ・抗腫瘍効果と有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

4. 同種造血幹細胞移植実施後

同種造血幹細胞移植を実施した患者においては移植実施後血液学的回復が認められた時点で、以下の項目について調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・患者背景（移植前 PS、年齢、移植時病期、幹細胞源、ドナーとの関係、移植時合併症の有無）

- ・同種造血幹細胞移植実施内容（移植時骨髄所見、移植前処置、薬剤名、投与経路、投与量、投与期間、放射線照射の有無及びその内容、移植細胞に対する処置、免疫抑制剤、移植細胞数、移植実施日、血液学的回復日、急性 GVHD および慢性 GVHD 発現状況と内容

- ・有害事象（CTCAE 共通毒性基準）

5. 観察期間

本研究登録後2年間を観察期間とし、1年毎に調査を行い、その結果を症例報告書に記録する。

- ・再発の有無
 - ・生存・死亡の転帰
- （評価）

1. 統計学的解析方法

観察研究の後ろ向き探索的解析であるが、便宜上、前向き無作為割付試験に類似の症

例数算定を行う。統計解析ならびその解釈は本算定基準に必ずしも縛られるものではない。65歳未満のMDS患者においてHLA一致ドナーが存在し、実際に移植を受けた場合の5年全生存率は48.8%、存在しない場合の5年全生存率は10%と報告されている。移植の実施を考慮しない場合のHLA一致ドナーが存在する場合の5年全生存率に関する一般的な推計値は無いが、仮に35%とする。また、65歳未満で、移植意志ありの患者割合を70%、そのうちHLA一致ドナーが存在する確率は25%が見込まれると仮定する。以上のような背景に基づき、登録年数3年、登録終了後の観察年数を2年、HLA一致ドナーが存在する場合の5年全生存率を35%、存在しない場合の5年全生存率を10%（ハザード比=2.19相当）、両側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し、SWOGの2アームの生存に対する症例数算定方法を適用すると必要な65歳未満で移植を希望する症例の数は136名と算定される。移植を希望しない65歳未満の患者を考慮し、さらには、全MDS対象患者の中における65歳未満者の割合を60%とすると、必要なMDS患者の総数は227名が必要と算定される。約1割の不適合者を見込んで250名の症例数がコホート全体として必要となる。観察研究の特性上、総観察人年の増加は探索的解析の統計学的検出力の増大につながるため、必要に応じて観察期間の延長ならびに対象者人数の再設定を行うことも念頭に入れる。

3. 予定症例数と研究期間

予定症例数は250例とする。当初、予定症例登録期間を3年間としていたが、5年間に延長した。

（倫理面への配慮）

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言（1964年以後、1975年東京、1983年ベニス、1989年香港、1996年南アフリカ、サマーセッ

ト・ウエスト各世界医師会総会にて改訂)の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 23 年 2 月中旬現在で、106 例の登録がある。

D. 考察

E. 結論

平成 23 年 3 月末で症例登録を終了し、解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

本研究はコホート研究であり、健康被害が生じる可能性はないと考える。

G. 研究発表

MDS206G の同項目にまとめて記載。

【MDS206G—第 II 相試験】

A. 研究目的

高リスク MDS 及び MDS/AML を対象として、Idarubicin (IDR) +Cytarabine (Ara-C) による併用療法に G-CSF(レノグラスチム)を同時併用する priming 療法の有効性、安全性を検討し、MDS に対してより有用な化学療法の開発、更には今後対象患者における標準的治療の確立に向けた研究を行う際の基準となる成績を得ることを目的とする。

また、本臨床試験登録例を本臨床試験と共に実施する MDS206 コホート研究の対象症例とする。

B. 研究方法

(対象症例)

年齢 15 歳以上の、WHO 分類での RAEB-II あるいは MDS/AML と診断され、PS が 0 から 2 で、主要臓器の機能が十分保持されている、インフォームド・コンセントが得られている未治療症例を対象とする。(症例の登録)

患者の同意 (Informed Consent : IC) を得た後、JALSG 事務局へのコンピューターによる症例登録を行う。コンピューターにより自動的に登録番号が割り振られる。登録と同時に施設名と登録番号が、電子メールにより研究事務局に送られる。施設の研究責任医師又は担当医師は、付与された登録番号を保管する。登録後、研究事務局から、患者体重から算出された G-CSF (ノイロジン[®]) を送付する。

(治療方法)

1. 寛解導入療法

G-CSF priming 療法

化学療法前日に G-CSF (5 μ g/kg)を投与し、翌日から Ara-C (100mg/m²)を 7 日間持続点滴投与および IDR (12mg/m²)を 3 日間点滴投与する。ただし、①年齢(≥60)②骨髄低形成③PS の 3 つのリスクファクターによる減量計画を実施する。

2. 地固め療法 (G-CSF priming しない)

<地固め 1 コース>

Ara-C (200mg/m²)を 5 日間持続点滴投与および MIT(7mg/m²)を 3 日間点滴投与する。

<地固め 2 コース>

BHAC (200mg/m²)を 7 日間点滴投与、ETP(100mg/m²)を 5 日間点滴投与、DNR(50mg/m²)を 3 日間点滴投与および 6MP(70mg/m²)を 7 日間経口投与する。

<地固め3コース>

BHAC (200mg/m²)を7日間点滴投与、
ACR(14mg/m²)を7日間点滴投与する。

3. 維持強化療法 (G-CSF priming しない)
維持強化療法は6コースからなり、2ヶ月毎に実施する。減量を行った症例は、維持強化療法でも同様に、減量を行う。

<維持強化1コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、
DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および
6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化2コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与および
MIT(5mg/m²)を2日間経口投与する。

<維持強化3コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、
ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与および
VDS(2mg/m²)を2日間点滴投与する。

<維持強化4コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、
ACR(14mg/m²)を4日間点滴投与および
6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化5コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、
DNR(30mg/m²)を2日間点滴投与および
6MP(70mg/m²)を7日間経口投与する。

<維持強化6コース>

BHAC (170mg/m²)を5日間点滴投与、
ETP(80mg/m²)を3日間点滴投与および
VDS(2mg/m²)を2日間点滴投与する。

4. 支持療法

- 1)治療前から消化管滅菌をはかる
- 2)監視培養を行い、適切な抗生物質投与を行うが、有効で無い場合は、抗真菌剤の投与も考慮する。
- 3)治療中は中心静脈下にルートをとり、十分な補液と利尿を確保する。
- 4)頻回の血小板および赤血球輸血には放射線照射を行い、かつ白血球除去フィルターを用いる。

5)化学療法後に好中球減少を来たし、感染症を合併した場合、G-CSFを用いる。但し、芽球が増加すれば、中止する。

(検査・観察項目)

1. 治療前の検査項目

- ・末梢血検査 (白血球数、白血球分画、赤血球数、Hb、Ht、血小板数、網赤血球数)
- ・生化学検査
- ・凝固検査
- ・血清学的検査 (CRP、各種感染症)
- ・骨髄検査、骨髄染色体検査
- ・腫瘍細胞表面形質検査
- ・検尿
- ・胸部レントゲン
- ・ECG
- ・performance status (ECOG)

2. 治療中および治療後の観察項目

- ・CTCAE 共通毒性の判定基準各項
- ・治療前の検査および観察項目

3. FAB 分類の central review

(効果判定)

1. 効果判定基準

JALSG 効果判定基準に従い、同時に CR duration も算定する。

2. 副作用判定基準

CTCAE 共通毒性基準を用いて、評価する。

(評価)

1. 解析方法

IDA + Ara-C に G-CSF (レノグラスチム) を同時併用することにより、抗白血病効果増強の可能性の有無を検討するために、完全寛解率の算出を行う。

寛解導入療法施行患者として第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。

なお第一段階の 17 例評価を行った時点で、8 例以上で完全寛解が確認されれば第二段階まで症例を集積し、41 例評価を行った時点で、22 例以上に完全寛解が確認されれば、本治療法を有用と判断することとする。

2. 統計学的検討

ドイツのグループが MDS、高リスク AML を対象に IDA + Ara-C + VP-16 による寛解導入療法で完全寛解率 45% と報告している。また同様な対象患者に対して、この寛解導入療法に G-CSF を同時併用し priming 療法を施行した時の完全寛解率が 62% であったと報告している。以上のような背景から RAEB-II、MDS/AML 症例を対象とした IDA + Ara-C による寛解導入療法に G-CSF を同時併用する priming 療法の期待完全寛解率を 60%、閾値完全寛解率を 40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ と設定し Simon の minimax two-stage design により症例数算定を行った結果、第一段階 17 例、第二段階 41 例と設定した。

3. 予定症例数と研究期間

第一段階 17 例、第二段階 41 例を目標とする。当初、予定症例登録期間を 3 年間としていたが、5 年間に延長した。

(倫理面への配慮)

本プロトコールは、ヘルシンキ宣言 (1964 年以後、1975 年東京、1983 年ベニス、1989 年香港、1996 年南アフリカ、サマーセット・ウエスト各世界医師会総会にて改訂) の精神に基づいて実施する。実施に当たっては各施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得た上で実施することが望ましい。適格例に対して、予め用意された説明文に従って、治療内容、副作用その他を説明し、同意を得る。原則として説明と同意は患者本人に対して行うが、本人に説明できない場合は、家族や法定代理人に説明し同意を得る。同意は必ず文書として保存し、同意書には説明した日付、説明した医師、同席者、患者、家族の署名および捺印を記す。

C. 研究結果

平成 18 年 4 月から試験を開始しており、平成 23 年 2 月中旬現在で、28 例の登録がある。17 例登録時の中間解析では、年

齢中央値が 55 歳で、RAEB-II 10 例、MDS/AML7 例であった。17 例登録のうち、完全寛解例は 10 例 (寛解率 58.8%) であり、試験の継続に影響を与える有害事象を認めなかった。

D. 考察

中間解析では、安全に試験が実施されていると判断した。

E. 結論

平成 23 年 3 月末で症例登録を終了し、最終解析を行う予定である。

F. 健康危機情報

現在のところ、試験継続に影響を与えるような、健康被害は起こっていない。

G. 研究発表

論文発表

1. 松村 到、金倉 譲
骨髄由来細胞による癌転移の促進：
Annual Review 血液 2010
2. 松村 到、金倉 譲
白血病・リンパ腫・骨髄腫の实地診療へのアプローチ その 1 实地治療はここまで進んだ-進歩と指針- 白血病「治癒」あるいは「維持」に向けて：Medical Practice vol.27 no.2 2010
3. 松村 到、金倉 譲
慢性骨髄性白血病,BCR-ABL1 陽性 WHO 血液腫瘍分類～WHO 分類 2008 をうまく活用するために～ 2010
4. 松村 到
急性白血病への移行：臨床検査 Vol.54 No.3 2010
5. 松村 到
新薬など進歩著しい急性骨髄性白血病の最新治療：がんサポート Vol.82 2010

6. 松村 到、金倉 譲
二次性 AML の分子異常と治療戦略：
血液・腫瘍科 Vol.60 No.4 2010
7. 嶋田高広、松村 到
骨髄系腫瘍における TET2 遺伝子変異：
血液・腫瘍科 Vol.60 No.6 2010
8. 森田泰慶、松村 到
白血病治療における最近の薬物療法の
進歩：Medical Science Digest Vol.36
(7) 2010
9. 松村 到
慢性骨髄性白血病の治療戦略：BIO
Clinica 25(7) 2010
10. 川西一信、松村 到
白血病における新規分子標的治療薬：
内科 第106巻 第2号 2010
11. 松村 到、金倉 譲
急性白血病：疾病と治療II 2010
12. 松村 到
CML 治療の現状と展望：細胞 42(14)
2010
13. Itaru Matsumura
Pathogenetic and clinical significance
of genetic abnormalities in acute mye-
loid leukemia：Acta Med Kinki Univ
Vol.35 No.2 2010
14. 宮武淳一、松村 到
ファルネシル転移酵素阻害薬：血液フロ
ンティア Vol.20 S-1 2010
15. 頼 晋也、松村 到
イマチニブで治療中の慢性期 CML 患者
.ELN の基準で suboptimal response である。
今後の治療をどうしよう？：造血器腫瘍
治療 2 版 2010
16. 山口晃史、松村 到
がん性疼痛における造血因子の役割：
Annual Review 血液 2011
17. 森田泰慶、松村 到
新規キナーゼ阻害薬の白血病治療への
導入と展望：血液内科 Vol.62 No.1
2011
- 学会発表
1. 第 69 回日本癌学会学術集会
AML 幹細胞の特性解析
松村 到、田中宏和
2. 第 72 回 日本血液学会学術集会
・慢性骨髄性白血病と第二世代 ABL チロ
シンキナーゼ阻害薬
松村 到
Cellular senescence induction therapy by
retinoid for adult T-cell leukemia.: Y Maeda, A
Sasakawa, C Hirase, T Yamaguchi, J Miyatake,
K Kawanishi, I Matsumura.
- Efficacy and safety of radioimmuno therapy in
patients with relapsed or refractory B-cell
lymphoma: Y Tatsumi, S Rai, T Yamaguchi, Y
Morita, T Shimada, K Kawanishi, J Miyatake,
T Ashida, Y Maeda, A Kanamaru, I Matsumura
- A young case diagnosed concomitantly as
B-cell and B-cell lymphoma: S Rai, M
Matsuda, Y Tatsumi, T Kumode, H Inoue, M
Kawauchi, G Eguchi, Y Ooyama, T Yamaguchi,
Y Morita, T Shimada, J Miyatake, T Ashida,
Y Maeda, I Matsumura.
- EBV-negative nasal-type natural killer/T cell
lymphoma of the testis with a long -term
survival: M Emoto, M Matsuda, S Rai, Y
Kanai, S Hashimoto, T Uesugi, Y Maeda, I
Matsumura, T Iwanaga, N Itagaki.
- Chemokines/soluble adhesion molecules in
febrile neutropenic with hematologic
malignancies: H Ichihara, T Kumura, M
Matsuda, N Itagaki, Y Aoyama, S Kou, K Ishii,
A Mugitani, M Tsukaguchi, T Kubota, F Urase,

T Maeda, S Nomura.

Change of BCR-ABL levels during nilotinib and imatinib treatment for newly diagnosed CML-CP: Y Imai, H Nakamine, H Shibayama, T Fukuda, C Nakaseko, Y Kanda, K Ohnishi, A Matsuda, T Nagai, Y Maeda, T Anagasaki, E Kawahara, M Yanada.

Efficacy and safety of nilotinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed CML-CP: H Shibayama, H Nakamine, M Kurokawa, T Fukuda, C

Nakaseko, Y Kanda, K Ohnishi, A Matsuda, T Nagai, Y Maeda, T Amagasaki, E Kawahara, M Yanada.

Iron-overload impairs normal hematopoiesis and would contribute to disease progression of MDS: H Tanaka, I Matsumura, Y Satoh, K Matsui, M Shibata, Y Kanakura.

BCR-ABL suppresses erythropoiesis through Ras signaling by the induction of p21^{clp1/waf1}: M Tokunaga, S Ezoe, H Tanaka, Y Satoh, I Matsumura, Y Kanakura.

急性前骨髄球性白血病の標準的治療の確立に関する研究

研究分担者 品川 克至 岡山大学医学部血液・腫瘍内科 講師

研究要旨

JALSG において成人急性前骨髄性白血病に対する、第Ⅲ相試験 APL204study を実施し、症例登録を完了した。現在治療および経過観察中であり、観察期間が終了次第、結果が解析の予定である。前 APL97 研究では、多剤併用維持化学療法施行群と経過観察群では DFS に有意差はなく維持化学療法による OS の改善は得られず、また再発例の 97%は地固め療法終了以後の時期にみられたため維持療法以降の治療改善が課題となった。APL204 study では欧米での標準的な維持療法である ATRA 療法と、わが国で開発された新規レチノイド Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)carbamoyl]benzoic acid : 一般名タミバロテン)の前方向的無作為比較第Ⅲ相試験である。Am80 は ATRA に比べ強力な分化誘導能を持ち、再発例を対象とした臨床第Ⅱ相試験では 58%の高い完全寛解率を得ており、ATRA を上回る治療効果により維持療法以後の再発率低下が期待される。Primary endpoint は血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとする Relapse Free Survival である。また維持療法の 2 年間と観察期間の 2 年間に、6 ヶ月毎の骨髄検査を行い real time PCR 法を用いて PML/RAR α 融合遺伝子による minimal residual disease を測定し、前方向的に分子生物学的再発と血液学的再発の関連を検討する。2010 年 12 月 28 日 349 例の症例登録を終了した。年齢中央値は 48 歳、A 群 219 例、B55 例、C 群 75 例である。維持療法は割り付け進行中であるが ATRA 群 111 例、Am80 群 123 例に割り付けられた。登録から維持療法割り付けまでの期間中央値は 195 日であった。プロトコール中止例は 9 例(2.6%)であり、有害事象による死亡は寛解導入中 4.0%(14/349)、地固め療法中 1.5%(5/330)である。維持療法での特記すべき有害事象はないが、Am80 投与例で DIC マーカーが一過性に上昇した例があり、他の症例において調査中である。全登録症例の維持療法終了は 2013 年 6 月頃であり、最終解析を行う予定である。

A. 研究目的

1) JALSG の APL に対する化学療法の治療成績

JALSG の APL に対する化学療法の治療成績は AML92study 研究より all-trans retinoic acid (ATRA)が導入され、寛解率 88%、4 年 OS74%、4 年 EFS54%と飛躍的に向上した。APL97 study では寛解導入療法を A 群、B 群、C 群、D 群の

4 群に層別化した。A 群は、WBC<3000/ μ l and APL<1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服のみである。B 群は 3000/ μ l \leq WBC<10000/ μ l または APL \geq 1000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 2 日間、Ara-C 5 日間の併用である。C 群は WBC \geq 10000/ μ l の場合であり、ATRA の内服と IDA 3 日間、Ara-C 7 日間の併用と B 群より化学療法を増強している。D 群は A、B、C

群で途中 APL $\geq 1000/\mu\text{l}$ の時、IDA 2日間、Ara-C 5日間の化学療法を追加する治療である。地固め療法ではAML-89 studyの結果をもとに、薬剤をanthracyclineとAra-CおよびVP-16の組合せに変更した。APLでは特有の染色体異常に由来するPML/RAR α 融合遺伝子の検出によりminimal residual disease (MRD)の判定が可能であり、MRD陽性例は再発しやすいとされている。逆に陰性例では治療を短期間で終了しうる可能性が考えられたため、APL97studyでは地固め療法終了時のRT-RCRによるPML/RAR α 陰性例を対象とし、多剤併用維持化学療法の有無による無作為比較試験を行なった。

APL97 studyの結果は、全体の寛解率94%(267/283)、6年のDFS68.5%、OS83.9%と優れた成績が得られた。寛解導入による群別では、A群が寛解率95%(83/87)、4年のEFS78%、OS82%であり、B群が寛解率98%(65/66)、4年のEFS74%、OS75%ときわめて優れている。一方C群の寛解率は87%(48/54)、4年EFS59%、OS83%、D群の寛解率95%(63/66)、4年EFS72%、OS79%とA群、B群に比し不良な成績である。また寛解導入療法終了後、完全寛解例でのPML/RAR α は約50%で陰性となった。

寛解導入療法中の死亡は5%(15/304)である。また重篤出血合併は6.5%(18/279)であった。重篤出血合併症例では、イベント発生時に血小板数 $30000/\mu\text{l}$ およびfibrinogen 150mg/dlの目標値に達していたものは、71%と40%であり、輸血支持療法に関する問題点が示唆される。出血の危険因子としては、初診時のfibrinogen低値、白血球数高値、PS不良の3つであった。さらに出血例では非出血例に比べて、RA症候群や肺炎を併発しやすい傾向であった。重篤出血合併例18例のうち死亡例は半数の3.2%(9/279)であった。生存の9例はすべて完全寛解になっており、予後は出血を合併しなかった症例と変わりなく良好であった。以上から寛解導入時の出血管理がきわめて重要であることが示された。

地固め療法中の死亡は4%(10/244)であったが、

地固め療法終了後のPML/RAR α は100%陰性であった。

維持化学療法の有無による比較検討では、6年のDFSは化学療法群(89例)が63.1%、経過観察群(86例)が79.8%であり両群間に有意差はなかったが($p=0.20$)、OSは86.2%と98.8%であり経過観察群が有意に優れていた($p=0.014$)。これは、化学療法群での再発例において再発後治療に対するコンプライアンスが低下していることと、治療関連白血病の発症例がみられたことによると考えられた。したがって、地固め療法終了後PML/RAR α 陰性症例に対しての多剤併用維持化学療法は生存率向上への利点はないものと考えられた。また再発率は15%(36/244)であるが、地固め療法終了以後の再発が97%(35/36)をしめており、維持療法以降の時期での再発率低下が治療成績向上への課題となった。欧米ではAPL寛解後の維持療法は2年間程度のATRA内服療法がほぼ標準的な維持療法と考えられている。したがって、地固め療法終了時の完全寛解症例に対する維持療法としては、ATRA内服療法を標準的治療の一つとして考慮し、我が国での治療成績を明らかにするとともに、より有効性の高い薬剤や治療を比較研究することが妥当と考えられた。

2) APL204 studyでの維持療法におけるATRAとAm80の前方向的無作為比較試験

Am80(4[(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2naphthalenyl) carbamoyl] benzoic acid)はわが国の首藤らによって合成されたレチノ安息香酸に属するレチノイドで、熱、光、酸化作用に対し安定であることなどの薬理学的特徴に加え、HL-60などのAPL cell lineに対して、ATRAに比べ非常に強力な分化誘導能を持ち、また、ATRA耐性の1つのメカニズムとされる細胞内レチノイン酸結合蛋白(CRABP)に親和性がないこと、さらに長期連用によっても血中濃度が減少しないことなどによりATRAを上回る治療効果や耐性克服が期待される。厚労省班研究ではATRA治

療後の初回再発例に対し58%(14/24)の完全寛解率であった。Am80は副作用の面でも、皮膚に分布するレチノイン酸 γ receptor に親和性がないこと等から皮膚粘膜障害等の副作用がATRAに比べ軽いことが推測される。一方分化誘導能が高いことからRA症候群などの発症頻度に関してはさらに多くの症例による検討が必要であると考えられる。Am80は再発APLに対し良好な治療成績が得られていることから、初回治療において本剤がATRAに比べて優位性があるかどうかの比較試験を行う意義があると思われる。APL204 studyではAm-80を維持療法に使用し、ATRAによる維持療法と比較し、再発抑制効果に関して優位性があるかどうかを検証することとした。なおAm80の投与量は厚生省班研究及び臨床II相試験で寛解導入に関して検討された承認時に採用された投与量、6mg/m²/day 経口分2、とした。

B 研究方法

APL204 studyは成人初発APL症例を対象に、維持療法でのATRA療法とAm80療法に関して、Am80群での血液学的または分子生物学的再発、死亡をイベントとするRFSをprimary endpointとした第III相臨床試験であり、目標症例数は300例である。寛解導入療法に関してはAPL97 studyの優れた成績を継承し、初診時白血球数およびAPL細胞数により4群に層別化した寛解導入療法を行うとともに、再発高危険群であるC群、D群での化学療法の強化を図った。初診時白血球増多群(WBC \geq 10,000/ μ l)のC群ではIDA/Ara-Cの投与量を3+5から3+7へとAra-Cを増量した。またA群でATRA投与中APL細胞数 \geq 1000に増加した症例に対するD群は、IDA/Ara-Cの投与量を、2+5から3+7へ増量した。寛解導入療法中の出血による死亡を7%から2%以下に抑えることを目標として、DICスコアにより層別化した指針をもとに凝固異常に対する治療を行う。さらにAPL97 studyでは治療前における凝固異常の程度が長期予後と

関連する可能性が示唆されているため、今回は初診時凝固異常と長期予後との関係をprospectiveに検討する。

地固め療法では、欧米でのAPLに用いられる化学療法剤の動向を考慮し、anthracyclineとAra-Cのみによる治療を3コース行う。APL97 studyでの地固め療法2コース目に含まれていたVP-16を省略し、Ara-Cの投与量を140mg/m²から200mg/m²に増量する。3コース目は骨髄抑制が遷延する傾向があるため、APL97 studyと同一とした。したがって地固め療法のdose intensityはAPL97 studyとほぼ同様と考えられる。APLでは地固め療法においてもanthracyclineが中心的薬剤であるが、Ara-Cを加える相乗効果に関しては、スペインとフランスの共同解析データでは効果有りとする結果であったが、中一高投与量Ara-Cの意義など検討課題は残されている。

維持療法では、地固め療法終了時のPML/RAR α に関するreal time RT-PCRによるMRD測定で10²コピー/ μ gRNA未満の症例を対象に、ATRA療法と新規レチノイドのAm80療法に関する前方向的無作為比較試験を行う。ATRA群は45mg/m²/dayを3分服、14日間投与する。Am80群で6mg/m²/dayを2分服、14日間投与する。これを1コースとし、両群ともにこれを3ヶ月毎に投与し2年間で計8コース行う。ATRA療法群とAm80療法群での血液学的または分子生物学的再発、死亡をprimary endpointとする。再発例の多い維持療法の時期にAm80を導入することによりATRA療法に比して再発率の優位性を検討する。

APLを含むAMLでの臨床研究における診断、評価の新しい指針(Cheson BD, et al: J Clin Oncol 21:4642-4649, 2003)により、APLでは分子生物学的寛解の重要性が示されている。本研究においても血液学的寛解、再発基準とともに、分子生物学的寛解と再発の基準を前方向的に採用した。MRDのreal time RT-PCRによるコピー数変化の臨床的意義に関しては必ずしも明ら

かにされていないので prospective に検討する。測定ポイントは、維持療法の2年間および観察期間の2年間で、6ヶ月毎に骨髄検査を実施する。測定ポイントでは、MRDが 10^2 コピー/ μ gRNA以上となった場合1か月後に再検を行い、再検でも 10^2 コピー/ μ gRNA以上の場合、分子生物学的再発とする。血液学的または分子生物学的再発およびその他の原因による死亡が確認された時点で、本プロトコールの治療を終了する。

C. 研究結果

平成16年5月より登録開始され、平成22年12月28日に349例で登録を終了した。年齢中央値は48歳である。A群218例、B群55例、C群75例、でありA群が過半数である。有害事象は、急送有害事象24例、通常有害事象22例である。急送有害事象は寛解導入療法では、A群3例（脳出血、肺出血、急性膵炎）、B群4例（膵酵素上昇、脳出血、分化症候群DS+脳出血）、C群7例（脳梗塞+DS、白血球数著明高値+脳出血、脳出血+RA症候群が2例、敗血症+DIC+脳出血、DIC+脳出血2例）、D群2例（RA症候群+感染症、RA症候群+小脳出血）、である。維持療法 Am80 群(胆石性急性膵炎)である。地固め療法では、A群4例（消化管血管奇形による一時的出血、敗血症+肺炎、肺炎）、B群2例（敗血症、感染症+体液貯留+多臓器不全）、C群1例（敗血症+ARDS）、である。維持療法では Am80 群1例で胆石性急性膵炎であるが治療との関連はないと思われた。

急送有害事象24例中19例が死亡している。寛解導入中では4.0%(14/349)、地固め療法中では1.5%(5/330)；試験進行中にて母数は維持療法割り付け状況より推定)であり、APL97に比し多い傾向はない(4.6%;13/283、4.0%;10/250)。しかしながら、寛解導入療法では出血予防管理やRA症候群の早期診断治療が、地固め療法では骨髄抑制期の感染症対策がきわめて重要である。さらに APL204 の地固め療法の dose intensity

は APL97 とほぼ同等に設定されていることから骨髄抑制は同等と思われ、特に地固め療法3コース目の骨髄抑制は遷延する傾向にあり注意が必要である。また地固め療法期に死亡した5例中3例が60歳以上の高齢である。したがって地固め療法の2コース目と3コース目では、若年者はもちろん高齢者では特に注意深い治療が必要である。

通常有害事象は22例であり、A群13例（一時的腎機能障害、腹腔内感染症、薬剤性肝障害、頸部蜂窩織炎、蜂窩織炎+網膜下出血、薬剤性腎障害、肛門部潰瘍、上室性頻拍、高Ca血症、del 20の染色体異常、肺出血、発熱性好中球減少症、中心静脈カテーテルによる血栓症）、B群5例（白血球上昇、肺炎、RA症候群+敗血症、RA症候群による呼吸不全、敗血症+G-CSFによる骨痛）、C群4例（白血球上昇+脳出血、RA症候群が2例、中枢神経系 toxoplasma 感染症）で、いずれも臨床上に管理可能であったが、APLに伴うDICとATRA治療による白血球上昇、地固め療法中の感染症コントロールは重要である。

平成17年6月に Am80 が発売され、維持療法で randomization が開始された。現在 ATRA 群111例、Am80 123例である。寛解導入療法登録から維持療法割付までの期間中央値は195日(123-886)であった。有害事象の規定には該当しないが、Am80群で、1コース目にみられた軽度の発疹が2コース目に軽度増強したため被験者の希望により中止した1例があった。また FDP および D ダイマーの一過性の上昇を認めたと臨床的には何も異常を認めない症例があった。現在、維持療法施行中の症例でDICマーカーの変化を調査中である。その他試験継続上問題となる有害事象の報告はない。表2にこれまでの市販後調査で明らかになっている副作用の種類と頻度を示す。一過性であるが高率に発現する高脂血症には注意を要する。

表2 Am80の副作用と発現頻度

市販後調査による
(2010年11月30日現在)

副作用	発現率;793例中 例数(%)
血液・凝固 WBC 増加 DIC	7 (0.9) 26 (3.3)
内分泌 甲状腺機能低下症	1 (0.1)
代謝・栄養 T-cho 増加 TG 増加 高血糖	229 (27.7) 282 (35.6) 2 (0.3)
神経系 頭痛	13 (1.6)
眼 眼乾燥 結膜乾燥	1 (0.1) 1 (0.1)
耳 耳痛 耳鳴	1 (0.1) 1 (0.1)
心臓・血管 心不全 上室性不整脈	1 (0.1) 1 (0.1)
呼吸器 RA 症候群 その他	15 (1.9) 9 (1.1)
胃腸 口内乾燥 口内炎、口唇炎 悪心嘔吐	8 (1.0) 5 (0.6) 7 (0.9)
皮膚 発疹 湿疹 蕁麻疹 紅斑 皮膚乾燥 剥脱性皮膚炎 掻痒症	94 (11.9) 13 (1.6) 5 (0.6) 14 (1.8) 10 (1.3) 5 (0.6) 11 (1.4)
筋・結合織 骨、関節痛	47 (5.9)
全身その他 発熱	13 (1.6)
臨床検査 AST 増加 ALT 増加	66 (8.3) 65 (8.2)

LDH 増加	94 (11.9)
ALP 増加	48 (6.1)
Amylase 増加	29 (3.7)
CRP 増加	53 (6.7)

プロトコール途中での試験中止は9例(2.6%)である。2例はAm80の治療を途中から希望したため、2例は登録後PML/RAR α 陰性が判明、3例は造血回復遅延(寛解導入療法後2例、地固め療法後1例)、他の3例はAm80による発疹の増強、挙児希望によるATRA療法選択、登録後PML/RAR α 陰性、である。

以上のように現時点では有害事象および中止例はいずれも本臨床試験継続上問題ない範囲と考えられたが、地固め療法での注意深い治療が必須と考えられた。

D. 考察

維持療法において、ATRA群に比しAm80群で優れた無再発生存率を得られれば、次期研究においてAm80を寛解導入療法に用いるなど、APL治療に新たな展開が期待され、APLは白血病のなかでもきわめて治療率の高い疾患になることが期待される。またATRA維持療法においてもわが国で初の臨床データとなる。Am80投与に際しては、高率に発現する高脂血症に注意を要するが、本プロトコールでは、2週間服薬後、約2ヶ月半の休薬期間があり投薬コンプライアンスは良好と予想される。次にPML/RAR α の前方向的経時的追跡により、分子生物学的再発と血液学的再発の関連が明らかになれば、亜硫酸などによる再寛解導入療法の開始時期などがより明らかとなり、再発APLの予後が改善されることが期待される。

E. 結論

維持療法において新規レチノイド化合物であるAm80とATRAとの比較第III相臨床試験APL204は2010年12月28日349例で症例登録を終了した。現在維持療法ではATRA群111例、Am80群123例が割付され治療進行中である。全登録症例の維持療法終了は2013年6月頃であり、最終解析を行う予定である。

F. 健康情報

特記すべきことばあり。

G. 研究発表

1. 論文発表; APLに関するこれまでのJALSGの論文
Am80を含むAPL204studyに関する論文
- 1) Kanamaru A, et al.: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 85: 1202, 1995.
- 2) Asou N, et al.: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute pro- myelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 16:78-85, 1998
- 3) Asou N, et al: Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute pro- myelocytic leukemia: the APL92 study of the Japan adult Leukemia Study Group(JALSG). *Cancer Chemother Pharmacol* 48 (suppl 1):S65-S71, 2001
- 4) Ohno R, et al: Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia* 2003
- 5) Hashimoto Y, Shudo K.: Retinoids and their nuclear receptors. *Cell boil rev* 25:209-235, 1991
- 6) Hashimoto Y: Retinobenzoic acids and nuclear retinoic acid receptors. *Cell struct funct* 16:113-123, 1991
- 7) Kagechika H, et al.: Retinobenzoic acids. I. Structure-activity relationships of aromatic amides with retinoidal activity. *J Med Chem* 31:2182-2192, 1988.
- 8) Hashimoto Y, et al.: Correlation of differentiation -inducing activity of retinoids on human leukemia cell lines HL-60 and NB4. *J Can Res Clin Oncol* 121:696-698, 1995
- 9) Takeshita A. et al. Successful treatment of relapse of acute promyelocytic leukemia with a new synthetic retinoid, Am-80. *Ann Intern Med* 124, 893-896, 1996.
- 10) Takeuchi M, et al.: Re-induction of complete remission with a new synthetic retinoid, Am-80, for relapse of acute pro- myelocytic leukaemia previously treated with all-trans retinoic acid. *Br J Haematol* 97:137-140, 1997
- 11) Tobita T, et al.: Treatment with a new synthetic retinoid, Am-80, of acute promyelocytic leukemia relapsed from complete remission induced by all-trans retinoic acid. *Blood* 90: 967-973, 1997
- 12) Takeuchi M. et al. Relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with all-trans retinoic acid: clinical experience with a new synthetic retinoid, Am-80. *Leuk Lymphoma* 31, 441-451, 1998.
- 13) Shinjyo, et al.: Good prognosis of patients with acute promyelocytic leukemia who achieved second complete remission (CR) with a new retinoid, Am-80, after relapse from CR induced by all-trans retinoic acid. *Int J Hematol* 72:470-473, 2000
- 14) K Matsuo, K Kiura, M Tabata, A Uchida, K Hotta, D Niiya, S Kubonishi, A Ogino, Y Fujiwara, H Nakajima, K Shinagawa, F Ishimaru, H Ueoka, and M Tanimoto. Clustered incidence of acute promyelocytic leukemia during gefitinib treatment for non-small-cell lung cancer: experience at a single institution. *Am J Hematol* 81:349-354, 2006
- 15) 品川克至: APLにおける至適な寛解導入療法と寛解後療法は何か? ; EBM 血液疾患の治療 2005-2006 中外医学社 208-225, 2004
- 16) 品川克至: 標準的治療法の確立と難治例に対するアプローチ; APL。カレントセラピー 22:1632-1638, 2004
- 17) 品川克至: 国内における最新臨床研究 1)

- Japan Adult Leukemia Study Group(JALSG)の
臨床研究：APL204 血液フロンティア
16:177-186, 2006
- 18) M Yanada, T Matsushita, N Aou, Y Kishimoto,
M Tsuzuki, Y Maeda, K Horikawa, M Okada,
S Ohtake, F Yagasaki, T Matsumoto, Y
Kimura, K Shinagawa, M Iwanaga, Y
Miyazaki, R Ohno, T Naoki: Sever
hemorrhagic complications during remission
induction therapy for acute promyelocytic
leukemia:incidence, risk factors, and influence
on outcome: Eur J Haematol 78:213-219, 2007
- 19) N Asou, et al:A randomized study with or
without intensified mainenance chemotherapy
in patinets with acute primeylocytic leukemia
who have become negative for PML-RAR α
transcript after cosolidation therapy: The Japan
Adult Leukemia Study Group(JALSG)APL97
study 110:59-66, 2007
- 20) 品川克至：レチノイン酸症候群の予防と治
療；白血病治療マニュアル、南江堂212-
216,2009
- 21) 品川克至：急性前骨髄球性白血病；現場で役
立つ血液腫瘍治療プロトコール集、医薬ジャ
ーナナル社 29-38,2009
- 22) APL 分化症候群の治療は？；EBM 血液疾患
の治療 2010-2011 中外医学社 148-155,
2009
- 23) 品川克至：初発 APL に対する治療—最近の
進展と本邦の現状. 血液・腫瘍科 59:573-583,
2009
- 24) 品川克至：；血液疾患最新の治療 2011-2013
南江堂 138-144, 2010
- 25) 品川克至：白血病治療の最前線、急性前骨髄
球性白血病 内科 106:241-246, 2010
- 26) 品川克至：急性前骨髄球性白血病 治療学
44:16-20, 2010
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含
む。）**
1. 特許取得
特になし。
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
特になし。

再発及び難治急性骨髄性白血病の治療法の確立

研究分担者 宮脇 修一 東京都立大塚病院 輸血科医長

研究要旨

本研究では再発及び難治急性骨髄性白血病に対する G-CSF、fludarabine、Ara-C、mitoxantrone を併用する FLAGM療法の有効性と安全性の検討を進めている。再発及び難治急性骨髄性白血病を対象とした第 I 相試験の結果から FLAGM療法の安全が確認され、Ara-C の推奨投与量が決定した。第 I 相試験より得られた推奨投与量の Ara-C を採用した FLAGM療法（臨床 II 相試験）を再発及び難治急性骨髄性白血病を対象として実施した。この研究は再発及び難治急性骨髄性白血病の治療成績の向上に寄与することが期待される。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病(AML)の治療は進歩し、anthracycline + cytarabine (Ara-C)の治療により70-80%の症例において寛解が得られるようになった。しかし、寛解を長期に維持する症例の割合は20-30%にすぎず多くの症例が再発する。この再発症例の予後は不良で、とりわけ再発後、再寛解導入療法で寛解が得られない症例の予後は不良で長期生存の可能性はない。また、初回の寛解導入療法で寛解が得られない難反応性AMLの予後も極めて不良である。これら再発症例や難反応症例においても初回治療AML症例と同様に寛解となることは長期生存のため必須であり、これら再発及び難反応AMLに対する寛解導入療法は、極めて重要である。このような観点から Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) では FLAGM療法の臨床第II相試験を計画した。

B. 研究方法

1) 症例登録

倫理委員会もしくはIRBで本試験の承認が得られた施設の再発及び難反応性急性骨髄性白血病で下記の選択基準を満たし、除外基準に抵触しない症例に対して文書による同意を得た後、FAXにて症例登録を行う。

<選択基準>

- 1.血液学的に急性骨髄性白血病 (M3、hybrid leukemiaは含まない)であると確認された症例。
- 2.完全寛解後再発例（再発例）もしくは標準的な寛解導入療法2コースでの寛解不能例（初回難反応例）。
- 3.前治療実施後4週間以上が経過している症例。
- 4.Performance Status(P.S.) (ECOG)が0-2の症例。
- 5.試験の実施より少なくとも3月以上の生存が期待出来る症例。
- 6.主たる臓器機能が十分保持されている症例
- 7.ヘモグロビン:9g/dl以上（輸血による上昇でも可）
- 8.血小板数:2万/ μ l以上（登録前2週間以内の輸血による上昇は不可）
- 9.白血球数2000/ μ l以上（芽球も含む）で、かつ好中球数1000/ μ l以上
- 10.総ビリルビン:1.5mg/dl以下
11. GOT,GPT,Al-P:各施設の正常値上限の3倍以下（異常が白血病細胞の浸潤によるものは除く）
- 12.血清クレアチニン:1.5mg血液酸素飽和度:90%以上
- 13.心機能(エコー):EF50%以上
- 14.年齢:18歳以上65歳未満。
- 15.入院・外来:入院患者。
- 16.本試験の被験者となることについて本人より文書による同意が得られた症例。ただし未成年者の場合は本人及び代諾者より文書による同意が得られた症例。

<除外基準>

1. G-CSF、Ara-C、mitoxantrone、fludarabineに対する過敏症の既往のある症例。
2. 明らかな感染症を有する症例。
3. DICを合併し、明らかな出血傾向を有する症例。
4. 重篤な合併症（心疾患、肝疾患、腎疾患、肺疾患、糖尿病等）を有する症例。
5. 38℃以上の発熱を有する症例。
6. 心電図所見に治療を必要とする異常がある症例。また、心筋梗塞、狭心症の既往のある症例。
7. 間質性肺炎または肺線維症を有する症例。
8. MDSやCMLの急性転化症例。
9. 中枢神経、髄外白血病症例。
10. 造血幹細胞移植（自家移植も含む）後の症例。
11. 活動性の重複癌を有する症例。
12. 本試験に登録前6ヶ月以内に未承認の薬剤の投与を受けた症例。
13. 妊婦または妊娠している可能性のある患者あるいは授乳中の症例。
14. HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体陽性の症例。
15. 自己免疫性溶血性貧血の症例。
16. その他、試験担当医が不適当と判断した症例。

2) 治療方法

a) 治療期間：5日間

b) 投与方法

G-CSF(300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$)を治療開始時、24時間後、48時間後、72時間後に皮下に投与し、fludarabine (15mg/ m^2)を20時間後、32時間後、44時間後、56時間後、68時間後、80時間後、92時間後、104時間後から30分をかけて点滴静注する。Ara-Cは(2g/ m^2)を24時間後、36時間後、48時間後、60時間後、72時間後、84時間後、96時間後、108時間後から3時間をかけて点滴静注し、mitoxantroneは(10mg/ m^2)を72時間後、96時間後、120時間後から30分をかけて点滴静注する。

3) 目標被験者数および試験期間

a. 目標症例数：40例

b. 試験期間 2004年6月より2006年5月まで（これ以前であっても目標症例数に到達すれば試験は終了する。）

4) 倫理面への配慮

a. 倫理審査委員会

本試験実施計画書およびその改訂については、倫理的、科学のおよび医学的妥当性の観点から倫理審査委員会及びIRBにより審査される。

b. 被験者の人権保護

施設代表医師及び試験分担医師は、被験者の選定に当って、人権保護の観点から、並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、施設代表医師等との依存関係、他の試験への参加の有無を考慮のうえ、試験の参加を求めることの適否について慎重に検討する。施設代表医師が有害事象およびその他の試験関連データを報告する場合は、各被験者に割り付けた被験者識別コードを用い、被験者の機密保護に配慮する。試験の結果が公表される場合にも同様に被験者の身元の秘密を保全する。

c. 被験者の同意に関する事項

施設代表医師は、被験者から試験への参加の同意を得るために用いる同意文書およびその他の説明文書を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。

<同意取得の時期と方法>

1) 施設代表医師又は試験分担医師は被験者に対し、被験者が試験に参加する前に、同意文書およびその他の説明文書を使用して十分説明した後、自由意志による試験参加の同意を本人から文書で得る。

2) 説明に当っては、施設代表医師又は試験分担医師は被験者から同意を得る前に、被験者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。さらに、その際当該施設代表医師、試験分担医師又は補足説明者としての試験協力者は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。

3) 同意文書には、説明を行った施設代表医師又は試験分担医師、及び被験者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。なお、試験協力者が補足的に説明を行った場合には、当該試験協力者も記名捺印又は署名し、日付を記入する。

4) さらに、施設代表医師又は試験分担医師は、同意を得たその年月日を症例報告書に記入するとともに、この記名捺印又は署名と日付が記入された同意文書の写し及びその他の説明文

書を被験者が試験に参加する前に被験者に渡す。

5) 施設代表医師又は試験分担医師は、被験者に他に主治医がいるか否かを確認し、被験者の同意のもとに、主治医に被験者の試験への参加について試験薬の投与開始前に知らせなければならぬ。

6) 各被験者において試験参加の継続の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、施設代表医師又は試験分担医師は当該情報を速やかに被験者に伝え、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を確認し、その旨を日付とともに診療記録等に記録する。

<説明内容>

- 1) 試験が研究をとまなうこと。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験の方法。
- 4) 被験者の試験への参加予定期間。
- 5) 試験に参加する予定の被験者数。
- 6) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便。
- 7) 被験者に対する他の治療法の有無及びその治療方法に関して予測される重要な利益及び危険性。
- 8) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 9) 試験への参加の継続について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者に伝えられること。
- 10) 被験者が試験に参加した場合、本試験登録前に実施したデータを使用することがあること。
- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由。
- 12) 試験の結果が公表される場合であっても、

被験者の秘密は保全されること。

13) 施設代表医師又は試験分担医師の氏名、職名及び連絡先。

d. 被験者の安全性の確保について

試験期間中に有害事象が発現した場合、最善の処置を行い、経過を観察するとともに、その有害事象について、その内容、程度、発現期間、処置、転帰、本療法との因果関係を症例報告書の有害事象欄に詳細に記載する。施設代表医師は、試験薬との因果関係にかかわらず重篤な有害事象が認められた場合（毒性による死亡が発生した場合、および Grade 4 の非血液毒性が発生した場合）は、適切な処置を講ずると共に、発現後又は発現を知り得てから 24 時間以内に、JALSG 事務局またはデータマネジメント委員会に口頭、電話、ファクシミリなど適切な手段により連絡を行なう。また予期される Grade 4 の非血液毒性、予期されない Grade 2/3 の有害事象、永続的または顕著な障害、その他重大な医学的事象が生じた場合は、2 週間以内に JALSG 事務局を通してデータマネジメント委員会へ経過を含めて報告する。その後通常有害事象報告書に記入し事務局へ FAX で送る。データマネジメント委員会は報告のあった症例について調査、分析し、適切な対処法等をコメントした上で参加施設に情報を提供する。データマネジメント委員会は有害事象の発生状況について、定期的に効果安全性評価委員会に報告する。有害事象が頻発する場合は、データマネジメント委員会は効果安全性評価委員会に研究の続行に関する意見を具申したうえで、研究責任者と研究の継続について協議する。

C. 研究結果

臨床第 I 相試験では 9 例が登録された。そこでの 3 度以上の有害事象は、発熱性好中球減少が 6 例、DIC が 3 例で、GOT/GPT の上昇、敗血症、高血糖はそれぞれ 1 例であった。2 度以下の頻度は悪心・嘔吐 (67%)、下痢 (56%)、発疹 (56%)、アレルギー性発熱 (33%)、GPT